FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1915 — THÈSE — N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

**Par M. Alfred QUINQUAUD**

LICENCIÉ ÈS SCIENCES NATURELLES
PRÉPARATEUR A L'ÉCOLE DES HAUTES-ÉTUDES
(Laboratoire de Biologie générale, Collège de France.)

*Né à Paris le 17 novembre 1884.*

# RELATIONS

ENTRE

# LA PIQURE DIABÉTIQUE

## ET LA SÉCRÉTION D'ADRÉNALINE

*Président* : M. Ch. RICHET, *professeur.*

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
1915

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. LANDOUZY. |
| **Professeurs** | MM. |
| Anatomie | NICOLAS. |
| Physiologie | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | WEISS. |
| Chimie organique et chimie générale | DESGREZ. |
| Parasitologie. Histoire naturelle médicale | R. BLANCHARD. |
| Pathologie et thérapeutique générales | ACHARD. |
| Pathologie médicale | WIDAL. / TEISSIER. |
| Pathologie chirurgicale | LEJARS. |
| Anatomie pathologique | Pierre MARIE. |
| Histologie | PRENANT. |
| Opérations et appareils | Auguste BROCA. |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET. |
| Thérapeutique | MARFAN. |
| Hygiène | CHANTEMESSE. |
| Médecine légale | THOINOT. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | LETULLE. |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER. |
| Clinique médicale | DEBOVE. / LANDOUZY. / GILBERT. / CHAUFFARD. |
| Maladies des enfants | HUTINEL. |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale | Gilb. BALLET. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER. |
| Clinique des maladies du système nerveux | DEJERINE. |
| Clinique chirurgicale | N... / HARTMANN. / QUÉNU. / Pierre DELBET. |
| Clinique ophtalmologique | DE LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | BAR. / RIBEMONT-DESSAIGNES. / COUVELAIRE. |
| Clinique gynécologique | POZZI. |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON. |
| Clinique thérapeutique | Albert ROBIN. |

**Agrégés en exercice :**

| | | | |
|---|---|---|---|
| MM. BALTHAZARD | MM. GOUGEROT | MM. LEQUEUX | MM. RATHERY |
| BERNARD | GRÉGOIRE | LERI | RETTERER |
| BRANCA | GUÉNIOT | LOEPER | RICHAUD |
| BRINDEAU | GUILLAIN | MACAIGNE | ROUSSY |
| BROCA (And.) | JEANNIN | MAILLARD | ROUVIÈRE |
| BRUMPT | JOUSSET (A.) | MORESTIN | SCHWARTZ |
| CAMUS (Jean) | LABBÉ (Marcel) | MULON | SICARD |
| CARNOT | LANGLOIS | NICLOUX | TERRIEN |
| CASTAIGNE | LAIGNEL-LAVASTINE | NOBÉCOURT | TIFFENEAU |
| CHEVASSU | LECENE | OKINCZYC | ZIMMERN |
| CLAUDE | LENORMANT | OMBRÉDANNE | |
| DUVAL (Pierre) | | PROUST | |

*Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.*

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans es dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES-EUGÈNE QUINQUAUD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Bien que mort alors que j'étais un enfant, il fut toujours présent à ma mémoire, et son souvenir, resté si vivace parmi ses collègues et ses élèves, m'a toujours été d'un précieux appui.*

51490

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES RICHET

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

*Au Maître illustre qui veut bien me faire le très grand honneur de présider ma thèse. Je le remercie profondément de cette nouvelle marque de bienveillance.*

A MON MAITRE

## Monsieur le Professeur E. GLEY

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Il s'est montré pour moi le Maître le plus sûr et le plus indulgent. A ses critiques si précieuses, j'ai toujours soumis le résultat de mes expériences. Il n'a épargné pour moi ni son temps ni sa peine. Je suis heureux de lui redire ici toute ma profonde reconnaissance et ma respectueuse affection.*

A Monsieur le Professeur agrégé J.-P. LANGLOIS.

chef des travaux de physiologie a la faculté de médecine

---

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Doyen L. LANDOUZY (bénévole, 1902-1903).

Monsieur le Docteur Ed. SCHWARTZ (bénévole, 1902-1903).

Monsieur le Professeur E. QUÉNU (stagiaire, 1903-1904).

Monsieur le Docteur MOUTARD-MARTIN (externe, 1904-1905).

Monsieur le Professeur Ch. ACHARD (externe, 1905-1906).

Monsieur le Professeur F. WIDAL (externe, 1906-1907).

Monsieur le Docteur M. LOEPER (externe, 1910).

Monsieur le Professeur PINARD (stagiaire, 1911).

Messieurs JOSUÉ, GOUGEROT, CHIFOLIAU.

*Témoignage de vive gratitude.*

# SOMMAIRE

Pages.

AVANT-PROPOS . . . . . 3

INTRODUCTION . . . . . 7

CHAPITRE PREMIER. — **Valeur adrénalinique des extraits surrénaux avant et après la piqûre diabétique** . . . . . 11

A. *Recherches antérieures* . . . . . 11

KAHN (1911) . . . . . 11

B. *Recherches personnelles* . . . . . 14

1. Principe . . . . . 14
2. Technique . . . . . 15
3. Protocoles . . . . . 15
4. Résultats . . . . . 23

CHAPITRE II. — **L'adrénaline augmente-t-elle dans le sang à la suite de la piqûre diabétique ?** . . . . . 25

A. *Recherches antérieures* (Sang carotidien et sang veineux général) . . . . . 25

*a*) Sang carotidien . . . . . 25
1. KAHN (1909) . . . . . 25
2. E. TH. VON BRÜCKE et NEGRIN Y LOPEZ (1911-1912) 26
3. KAHN (1912) . . . . . 27
4. BORBERG (1912) . . . . . 28

*b*) Sang veineux général . . . . . 28
1. WATERMAN et SMIT (1908) . . . . . 28
2. WATERMAN (1911) . . . . . 29
3. KAHN (1912, 1er mémoire) . . . . . 30
4. KAHN (1912, 2e mémoire) . . . . . 30
5. BORBERG (1912) . . . . . 30

Pages.

B. *Recherches personnelles* (Sang veineux surrénal) . . . . . 31

1. Principe . . . . . 31
2. Technique . . . . . 32
3. Protocoles . . . . . 33
4. Résultats . . . . . 37

Chapitre III. — **La glycosurie consécutive à la piqûre bulbaire existe-t-elle encore quand il ne peut y avoir sécrétion exagérée d'adrénaline ?** . . . . . 39

A. *Recherches antérieures* (Extirpation des surrénales) . . . 39

1. André Mayer (1906) . . . . . 40
2. Landau (1907) . . . . . 40
3. Kahn (1909) . . . . . 41
4. Borberg (1913) . . . . . 41

B. *Recherches personnelles* (Section des nerfs splanchniques droits et ligature de la veine surrénale gauche) . . . . 41

1. Principe . . . . . 41
2. Technique . . . . . 42
3. Protocoles . . . . . 42
4. Résultats . . . . . 42

Conclusions . . . . . 45

Bibliographie . . . . . 47

# RELATIONS

ENTRE

# LA PIQURE DIABÉTIQUE

## ET LA SÉCRÉTION D'ADRÉNALINE

---

## AVANT-PROPOS

Depuis que, dans le laboratoire du professeur Charles Richet, E. Abelous et J.-P. Langlois ont imposé la notion du rôle vital des capsules surrénales, des travaux nombreux ont cherché à élucider le mécanisme de cette influence.

De ces organes, l'analyse chimique a réussi à isoler une substance cristallisée, spécifique, l'adrénaline. Celle-ci, introduite dans l'économie animale, manifeste des actions multiples. Parmi elles, deux sont particulièrement remarquables, et c'est d'ailleurs à ces deux actions que se sont limitées nos investigations : l'effet sur la pression artérielle et l'effet sur l'élimination des sucres; injectée dans les veines, l'adrénaline élève la tension artérielle et provoque le passage du glucose dans les urines.

Non seulement le parenchyme surrénal renferme de l'adrénaline, mais celle-ci s'écoule constamment dans le sang

de la veine surrénale, où l'on retrouve ses propriétés vaso-constrictives (L. Camus et J.-P. Langlois). Il s'agit donc là d'une fonction de sécrétion interne. C'est même le type d'une sécrétion interne, puisque c'est avec le sang sus-hépatique le seul exemple de sang veineux dans lequel on ait décelé le produit de sécrétion.

Enfin, cette sécrétion interne est sous la dépendance du système nerveux. La faradisation du nerf grand splanchnique augmente la valeur adrénalinique du sang veineux surrénal (A. Biedl, G. Dreyer et surtout Tcheboksaroff).

Or, on savait depuis longtemps que l'excitation du splanchnique détermine une élévation considérable de la pression artérielle et provoque de la glycosurie.

En rapprochant ces faits, ne peut-on se demander si les glandes surrénales ne jouent pas un rôle dans la production de ces deux effets, en d'autres termes, si ceux-ci ne dépendent pas, au moins en partie, de l'adrénaline sécrétée en excès?

La question, nous semble-t-il, dépasse d'ailleurs la physiologie du splanchnique, elle pose le problème de l'hyperadrénalinémie physiologique, de son existence et de son rôle.

Dans une première série d'expériences, nous avons montré [1] que la sécrétion surrénale intervient au cours des actions vaso-motrices dépendant du nerf splanchnique, mais que son importance n'est pas la même chez les animaux d'espèces différentes. Si, à un chat, on enlève les surrénales, l'excitation du bout périphérique d'un nerf splanchnique détermine la même élévation de pression carotidienne que

1. E. Gley et Alf. Quinquaud : Influence de la sécrétion surrénale sur les actions vaso-motrices dépendant du nerf splanchnique. C. R., 7 juillet 1913, CLVII, p. 66. — Le mémoire détaillé a été envoyé à la Direction des *Archives intern. de physiol.* et devait paraître dans le n° 1 du t. XV de ces *Archives*.

celle provoquée par la même excitation avant l'opération. Chez le chien et chez le lapin, au contraire, l'effet de l'excitation des splanchniques est très diminué. L'action vaso-constrictive qui fait de ce nerf le principal vaso-moteur de l'organisme est donc, au moins en partie, sous la dépendance de la sécrétion d'adrénaline.

Nous étions ainsi amené à nous poser la question de savoir si un excès de sécrétion d'adrénaline ne conditionne pas l'autre effet de l'excitation du splanchnique que nous nous proposions d'étudier, la glycosurie. Pour éviter tout traumatisme intestinal, nous ne nous sommes pas adressé au splanchnique lui-même, mais nous avons choisi un phénomène qui est intimement lié à l'activité de ce nerf, la piqûre diabétique.

Cependant, il y avait une question préliminaire à résoudre, il fallait s'assurer que la piqûre du plancher du 4e ventricule occasionne une sécrétion exagérée d'adrénaline. C'est là surtout le but de ce travail, qui a été élaboré et exécuté dans le laboratoire et sous la direction du professeur E. Gley.

Ce travail, en raison des circonstances présentes, n'a pu être aussi complet que nous le désirions. Quelques-uns des points qu'il soulève feront l'objet d'une étude ultérieure que nous nous proposons d'entreprendre.

# INTRODUCTION

Comment est-on amené à penser que les surrénales peuvent jouer un rôle dans le mécanisme de la piqûre diabétique et quels sont les expérimentateurs qui ont invoqué les premiers cette relation? Ces deux points étant d'abord examinés, nous indiquerons ensuite le plan de notre travail.

*
* *

Claude Bernard, en 1855, a découvert le fait suivant, classique aujourd'hui : quand on pique le plancher du 4e ventricule au milieu de l'espace compris entre les tubercules de Wenzel et l'origine du pneumogastrique, le sucre augmente dans le sang et passe dans les urines.

Cette glycosurie est associée à un travail hépatique. Elle ne se produit pas si on a lié les vaisseaux du foie, si on a enlevé le foie, sur des animaux inanitiés, dans les intoxications par l'arsenic ou le phosphore. Produite, elle cesse si on enlève le foie.

Comment la piqûre du bulbe déclanche-t-elle l'activité hépatique?

Jusqu'ici, on admettait un mécanisme purement nerveux. L'excitation nerveuse emprunte des voies bien précises, on le sait grâce aux recherches de Bernard, de Schiff, de Cyon et Aladoff, de Eckhard, de Marc Laffont, de Wertheimer et

Battez. Ce sont, en allant de la lésion bulbaire au foie : la moelle, les racines rachidiennes, le splanchnique.

Le rôle de ce dernier nerf est capital. Si, à l'exemple de Bernard, de Cyon et Aladoff, de Eckhard, on le sectionne et que l'on pique le bulbe, il est impossible de faire apparaître du glucose dans les urines. Et, fait particulièrement intéressant, si l'on vient à l'exciter, le glucose reparaît dans les urines. Voici donc un filet nerveux dont l'intégrité est nécessaire au mécanisme de la piqûre diabétique et dont l'excitation a les mêmes effets.

Tout se passe comme si c'était la mise en action du splanchnique qui conditionnait la glycosurie.

Or, nous l'avons déjà dit, la faradisation du splanchnique provoque le passage de l'adrénaline en excès dans le sang veineux surrénal et l'adrénaline amène la glycosurie.

On peut donc supposer que la piqûre diabétique agit sur le foie, non pas directement, mais bien indirectement, par l'intermédiaire des capsules surrénales, ou tout au moins que celles-ci, grâce à leur sécrétion d'adrénaline, interviennent, à un certain degré, dans le mécanisme de la glycosurie consécutive à la piqûre du plancher du 4e ventricule. A la suite de la piqûre, il y aurait une « chasse » d'adrénaline dans le sang. « Cette hormone déterminerait une glycosurie analogue à celle qui survient à la suite de l'injection intraveineuse de cette substance. » (O. von Fürth.)

A la conception du mécanisme nerveux, à la corrélation nerveuse, s'associerait ou se substituerait un mécanisme humoral, une corrélation neuro-chimique.

* * *

L'idée est récente d'attribuer à la sécrétion exagérée d'adrénaline la glycosurie consécutive à la piqûre du plan-

cher du quatrième ventricule. Elle date de 1902. F. Blum, qui découvrit le « diabète surrénal », l'a émise dans les dernières pages (627-628) de son second mémoire : « Le diabète surrénal, écrit-il, ressemble surtout à la glycosurie par piqûre, et il faut rechercher si la piqûre diabétique n'agit pas sur le foie d'abord par l'intermédiaire des surrénales[1] ». Blum se borne là, il ne mentionne pas d'expériences, ni même de programme de recherches.

En réalité, la question n'a été vraiment posée qu'en 1906, quand André Mayer a communiqué à la Société de Biologie les résultats de ses expériences de piqûre diabétique après extirpation des surrénales.

Puis la question s'est élargie, lorsque Waterman et Smit ont pensé à chercher dans le sang veineux général, et surtout Kahn, dans le sang artériel, la présence d'adrénaline en excès.

*
* *

L'étude des rapports de la sécrétion d'adrénaline avec la piqûre diabétique nous paraît exiger une première série de recherches : l'excitation du splanchnique diminuant la quantité d'adrénaline des surrénales, les extraits surrénaux doivent, après la piqûre, avoir une valeur adrénalinique moindre qu'auparavant.

Ce premier point établi, il faudra rechercher quelle est la destinée de cette adrénaline, passée dans le système circulatoire. Ce que nous savons sur la rapidité de destruction de l'adrénaline — et cela nous le devons surtout aux recherches de J.-P. Langlois — rend cette étude particulièrement importante. Disons d'ailleurs tout de suite que la sécrétion d'adré-

1. « Der Nebennierendiabetes... ähnelt am meisten der Glykosurie bei der Piqûre, von der zu untersuchen ist, ob sie nicht auf dem Umweg über die Nebenniere erst auf die Leber einwirkt ».

naline nous paraît nettement augmentée à sa source.

Et ainsi nous aurions à nous demander quelle est la valeur de cet excès d'adrénaline. S'agit-il d'une relation causale ou simplement concomitante? En un mot, le travail des glandes surrénales conditionne-t-il le travail de la glande hépatique ou bien les deux activités surrénale et hépatique sont-elles seulement parallèles?

Notre étude se trouve donc divisée en trois parties :

1° Valeur adrénalinique des extraits surrénaux avant et après la piqûre diabétique (chap. I);

2° L'adrénaline augmente-t-elle dans le sang à la suite de la piqûre diabétique? (chap. II);

3° La glycosurie consécutive à la piqûre bulbaire existe-t-elle encore quand il ne peut y avoir sécrétion exagérée d'adrénaline? (chap. III).

# CHAPITRE PREMIER

## Valeur adrénalinique des extraits surrénaux avant et après la piqûre diabétique.

La première question que nous avons étudiée est celle-ci : la piqûre diabétique modifie-t-elle la quantité d'adrénaline contenue dans les surrénales?

Il s'agit donc de comparer les surrénales, à ce point de vue, avant et après la piqûre diabétique.

Les recherches de T. R. Elliott, de Battelli et Ornstein, de Tcheboksaroff, montrent à l'évidence que les deux surrénales renferment la même quantité d'adrénaline.

Dès lors, il suffit de soustraire l'une des surrénales à l'excitation nerveuse, ce sera la surrénale témoin, et de comparer sa valeur adrénalinique à celle de la surrénale dont les connexions nerveuses sont demeurées intactes.

### A. — *Recherches antérieures.*

Un seul expérimentateur, Kahn (1911), nous a précédé. Il a effectué deux séries d'expériences :

Dans une première série, il enlève la surrénale témoin ; dans la seconde, il sectionne un splanchnique.

Kahn relate en tout quatre protocoles d'expériences. Les

voici résumés : d'abord les deux expériences d'extirpation d'une surrénale.

Expér. I. — 29 décembre 1910. Lapin ♀, l'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

4 h. 30. Surrénale gauche enlevée et extraite avec 4 cm³ de solution physiologique.

5 heures. Piqûre.

6 h. 30. Forte réduction.

7 h. 10. Réduction moindre.

7 h. 30. Surrénale droite enlevée et extraite avec 4 cm³ de solution physiologique.

Le lendemain, épreuve de la pression artérielle. A un chat curarisé et auquel on pratique la respiration artificielle, on injecte dans les deux veines jugulaires l'extrait dilué de moitié avec solution physiologique et à la vitesse de 1 cm³ en deux secondes. L'extrait de la surrénale gauche (témoin), à la dose de 1 cm³, élève la pression artérielle de 30 millim. de mercure (fig. 10, p. 233 du mémoire de Kaun). La même quantité de glande droite (après piqûre) n'élève la pression que de 16 millim. de mercure seulement (fig. 11, p. 233), soit 14 millimètres de moins que la glande témoin.

Expér. II. — 2 janvier 1911. Lapin ♀, l'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

4 h. 15. Surrénale gauche enlevée et extraite avec 4 cm³ de solution physiologique de chlorure de sodium.

4 h. 35. Piqûre.

6 h. 15. Réduction.

6 h. 35. Réduction.

6 h. 40. Surrénale droite enlevée, traitée de même que la gauche.

Le lendemain, épreuve de la pression artérielle. A un lapin chloralisé, dont les vagues sont coupés, on injecte l'extrait dilué de moitié avec la solution physiologique. L'extrait de la surrénale gauche (témoin), à la dose de 2 cm³, élève la pression de 37 millimètres de mercure. Une même quantité de la glande droite élève la pression de 18 millimètres, soit 19 millimètres de moins que la glande témoin (fig. 13, p. 235).

Ajoutons que, dans des expériences de contrôle, Kahn enlève une surrénale, soumet l'animal aux mêmes manipulations, le maintient ainsi pendant trois heures, sans pratiquer la piqûre. Puis, la surrénale restante est enlevée et comparée à la première. La valeur adrénalinique des deux surrénales est la même que si on les enlève simultanément.

En résumé, dans deux expériences, Kahn a comparé la valeur adrénalinique d'une surrénale, extirpée avant la piqûre, avec celle de l'autre surrénale enlevée après la piqûre. Celle-ci a donné une réaction moins forte que la glande témoin, 14 millimètres (expérience I) et 18 millimètres (expérience II).

Dans une seconde série d'expériences, Kahn sectionne un splanchnique, pique le bulbe et extrait les deux surrénales avec la solution physiologique.

Il relate deux protocoles d'expériences.

Expér. I. — 4 janvier 1911. Lapin ♀, l'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

4 h. 50. Splanchnique droit sectionné.

5 h. 10. Piqûre.

5 h. 45. Réduction.

6 h. 15. Réduction.

6 h. 30. L'animal est tué. La moitié de chaque glande est extraite avec 2 cm³ de solution physiologique.

Le lendemain, épreuve de la pression artérielle. A un lapin ♀, chloralisé, à vagues sectionnés, on injecte l'extrait dilué au 1/5. 1 cm³ d'extrait de glande droite élève la pression de 32 millim. de mercure (fig. 14, p. 241); la même dose de glande gauche élève la pression de 26 millimètres (fig. 15, p. 241), soit 6 millimètres de moins que la glande témoin.

Expér. II. — 9 janvier 1911. Lapin ♀, l'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

4 h. 10. Piqûre.

5 h. 10. Réduction.

6 h. 10. Réduction.

6 h. 30. L'animal est tué. Extrait surrénal comme dans l'expérience I.

Le lendemain, épreuve de la pression artérielle. 1 cm³ de l'extrait surrénal gauche élève la pression de 25 millimètres (*a*, fig. 17, p. 242) : même dose de glande droite, élévation de 12 millimètres (*b*, fig. 17, p. 242), soit donc 13 millimètres de moins que la précédente.

En résumé, dans ces deux expériences, les résultats sont superposables aux deux expériences de la première série ; la valeur adrénalinique de la glande restée innervée est moindre que celle de la glande dont le splanchnique a été préalablement coupé.

### B. — *Recherches personnelles.*

1. Principe. — Les belles recherches de Tcheboksaroff ont définitivement établi que le grand splanchnique est le nerf sécréteur des glandes surrénales. Quand on faradise le bout périphérique de ce nerf, le sang veineux surrénal possède une activité vaso-constrictive très augmentée, il contient plus d'adrénaline.

Que l'on vienne à le sectionner d'un seul côté, on aura une glande qui ne recevra plus cette influence sécrétoire et dont l'extrait, par conséquent, pourra servir de témoin pour juger de l'activité adrénalique de l'extrait de l'autre glande.

Si alors on pique le plancher du 4ᵉ ventricule au lieu d'élection, l'action, s'il y en a une, de cette piqûre, ne portera que sur la glande qui est reliée à la moelle par la voie du splanchnique.

Il suffira de prélever les deux glandes, de les extraire avec la solution physiologique et comparer leur valeur adrénalinique.

On pourra alors savoir si la piqûre influence la sécrétion d'adrénaline.

C'est le principe qui a guidé nos expériences.

2. Technique. — Celles-ci ont été exécutées sur le lapin. Chacune d'elles exige deux animaux : 1° Sur le premier — lapin sujet — on sectionne un splanchnique, on pique le bulbe et l'on prélève les surrénales.

2° Au second — lapin réactif — on injecte les extraits des surrénales précédentes.

a) *Lapin-sujet* (section du splanchnique, piqûre, prélèvement des surrénales). — Le splanchnique est abordé par la voie lombaire.

Le plancher du 4e ventricule est découvert et piqué au lieu d'élection. Celui-ci (noyau du pneumogastrique) est situé à peu près à égale distance des tubercules de Wenzel (origine de l'auditif) et des vagues. D'après Eckhard, il est long de 12 millimètres, large de 5, atteint la ligne médiane, et son extrémité postérieure est distante de 5 millimètres du calamus.

Quand l'urine réduit la liqueur de Fehling (précipité jaune ou rouge), l'animal est tué par hémorragie carotidienne, les surrénales sont rapidement enlevées, puis elles sont pesées et desséchées dans le vide sulfurique.

b) *Lapin réactif*. — L'activité des extraits surrénaux est éprouvée sur le lapin réactif. Pour cet essai nous avons choisi l'action sur la pression artérielle.

L'extrait par la solution physiologique est injecté dans la veine jugulaire à la dose de 1 centigramme, dilué dans 1 cm³ de solution physiologique.

3. Protocoles. — a) *Expériences témoins : Section d'un splanchnique sans piqûre bulbaire* :

Expér. I. — 1° 27 février 1915. Lapin sujet ♂, gris, pesant 1.820 grammes.

10 h. 30. Le grand splanchnique est sectionné.

18 h. 20. L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les deux surrénales. La droite pèse 105 milligrammes, la gauche 100.

2° L'activité de ces deux glandes est éprouvée le 2 mars 1915 sur un lapin ♀, gris, pesant 1.950 grammes.

14 h. 45. Injection d'un centigramme de la glande gauche (énervée) : la pression artérielle s'élève de 8 à 13 centimètres de mercure, soit donc de 5 centimètres.

14 h. 50. Injection d'un centigramme de glande droite (innervée) ; la pression artérielle s'élève de 8 à 13 centimètres de mercure, soit donc de 5 centimètres.

Ainsi un centigramme de chaque glande détermine la même élévation de pression artérielle (fig. 1.)

Expér. II. — 1° 20 février 1915, lapin sujet ♀, gris, pesant 2.000 grammes.

10 h. 25. Le nerf grand splanchnique gauche est sectionné.

16 h. 30. L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les deux surrénales. La droite pèse 80 milligrammes, la gauche 100.

2° L'activité de ces deux glandes est éprouvée le 23 février 1915, sur un lapin ♂ gris, pesant 2.270 grammes.

11 h. 35. Injection d'un centigramme de la glande gauche énervée : la pression artérielle s'élève de 11 à 19 centimètres de mercure, soit de 8 centimètres.

11 h. 40. Injection d'un centigramme de la glande droite (innervée) ; la pression artérielle s'élève de 10 à 18 centimètres de mercure, soit de 8 centimètres.

Ainsi un centigramme de chaque glande détermine la même élévation de pression artérielle.

b) *Expériences témoins : Section d'un splanchnique et piqûre bulbaire sans glycosurie consécutive :*

Expér. III. — 1° 11 décembre 1914, lapin sujet ♂, gris noir, pesant 1.900 grammes.

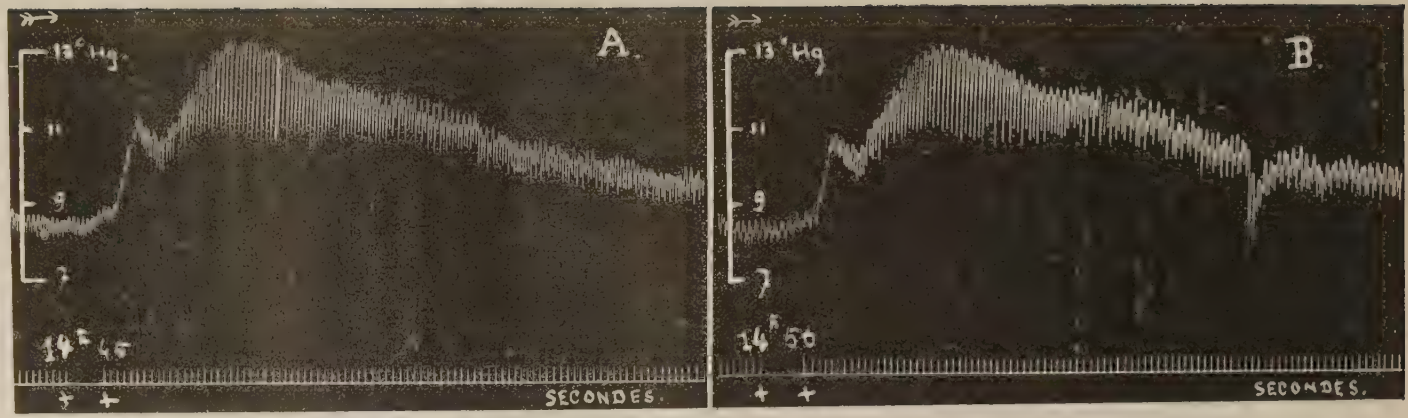


Fig. 1. — Valeur adrénalinique comparée de deux glandes surrénales dont l'une a été énervée.

Lapin ♀, gris, pesant 1.930 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.

En + +, injection de un centigramme d'extrait surrénal d'un lapin ♂, gris, pesant 1.820 grammes : en A, injection d'extrait de la surrénale gauche (dont le nerf sécréteur a été préalablement sectionné); en B, injection d'extrait de la surrénale droite à nerf sécréteur intact).

14 h. 20. Le nerf grand splanchnique gauche est sectionné.

14 h. 35. On pique le bulbe à 4 millimètres (vérifié à l'autopsie) du bec du calamus.

16 h. 30. L'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

16 h. 45. L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les deux surrénales. La droite pèse 89 milligrammes, la gauche 98 milligrammes.

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée le 15 décembre 1914 sur un lapin ♂, roux, pesant 2.130 grammes.

14 h. 45. Injection de 2 centigrammes de la glande droite (innervée) : la pression artérielle s'élève de 7,2 à 11 cm. 2 de mercure, soit de 4 centimètres.

14 h. 50. Injection de 2 centigrammes de la glande gauche (énervée) : la pression artérielle s'élève de 7,3 à 12 centimètres de mercure, soit de 4,7 centimètres.

Ainsi la différence d'activité des deux extraits n'est que de 7 millimètres de mercure.

Exper. IV. — 1° 17 décembre 1914. Lapin sujet ♂, gris tacheté de blanc, pesant 2.250 grammes.

14 h. 15. Le grand splanchnique gauche est sectionné.

14 h. 25. Piqûre bulbaire à 3 millim. et demi du bec du calamus (vérifié à l'autopsie).

15 h. 25. L'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling. L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les surrénales. La droite pèse 120 milligrammes, la gauche 122.

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée le 25 décembre 1914 sur un lapin ♀, gris, pesant 2.065 grammes.

15 h. 5. Injection d'un centigramme d'extrait de la glande gauche (énervée : la pression artérielle s'élève de 7 cm. 4 à 11 centimètres, soit de 3 cm. 6.

15 h. 10. Injection d'un centigramme d'extrait de la glande droite (innervée), la pression artérielle s'élève de 7 à 10 cm. 6, soit de 3 cm. 6.

Les extraits des deux glandes ont déterminé la même élévation de la pression artérielle.

Expér. V. — 1° 14 janvier 1915, lapin sujet ♀, gris, pesant 2.200 grammes.

13 h. 35. Le grand splanchnique droit est sectionné.

13 h. 45. Piqûre du bulbe au-dessous du tubercule de Wenzel, (vérifié à l'autopsie).

14 h. 50. L'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

15 heures. L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les deux surrénales. La droite pèse 152 milligrammes, la gauche 145.

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée le 16 janvier 1915 sur un lapin ♂, gris, pesant 2.220 grammes.

14 h. 35. Injection de 1 centigramme d'extrait de la glande gauche (innervée) ; la pression artérielle s'élève de 7 cm à 13 cm, soit de 6 cm.

14 h. 40. Injection de 1 centigramme d'extrait de la glande gauche (énervée) ; la pression artérielle s'élève de 7 cm à 13 cm, soit de 6 cm.

Les extraits des deux surrénales ont déterminé la même élévation de la pression artérielle.

c) *Expériences de section d'un splanchnique suivie de piqûre diabétique* :

Expér. VI. — 1° 10 février 1915. Lapin sujet, ♀, jaune, pesant 2.080 grammes.

11 heures. Le grand splanchnique droit est sectionné.

14 h. 15. Piqûre diabétique.

15 h. 35. L'urine donne avec la liqueur de Fehling un précipité jaune très abondant.

17 h. 10. Même précipité abondant.

17 h. 15. L'animal est tué par hémorragie. On enlève les surrénales. La droite pèse 85 milligrammes, la gauche 110.

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée le 13 février 1915 sur un lapin ♀, gris, pesant 1.770 grammes.

15 h. 28. Injection de 1 centigramme d'extrait de la surrénale droite (énervée) ; la pression artérielle s'élève de 11 à 18 cm, soit de 7 cm.

15 h. 34. Injection de 1 centigramme d'extrait de la surrénale gauche (innervée) ; la pression artérielle s'élève de 11 à 15 cm, soit de 4 cm.

L'extrait de la surrénale innervée élève la pression de 3 cm de moins que l'extrait de la surrénale énervée (fig. 2).

Expér. VII. — 1° 10 février 1915. Lapin sujet, ♀, roux, pesant 2.100 grammes.

11 h. 40. Le grand splanchnique droit est sectionné.

14 h. 45. Piqûre diabétique

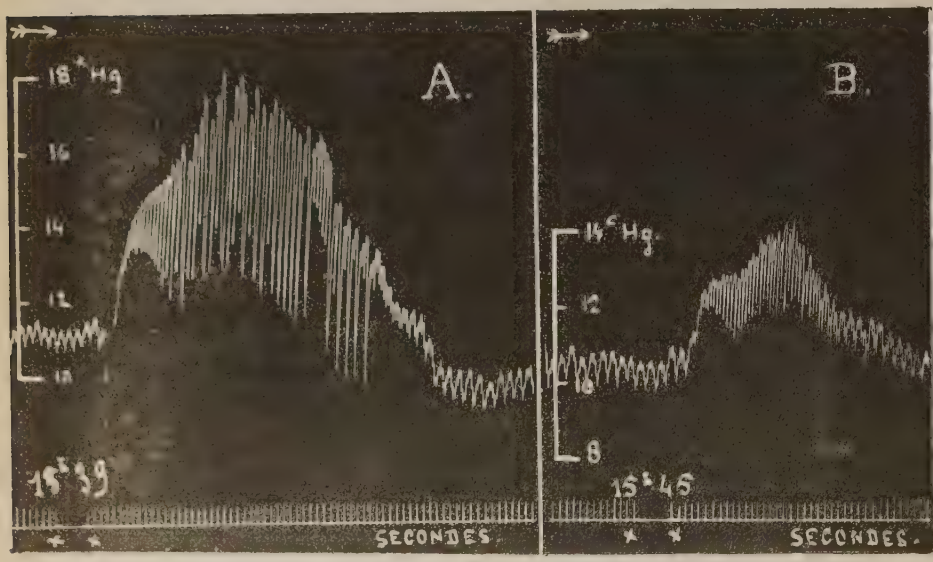


Fig. 2. — Valeur adrénalinique comparée, après piqûre diabétique, de deux glandes surrénales, dont l'une a été préalablement énervée.

Lapin ♀, gris, pesant 1.770 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.

En ++, injection de 1 centigramme d'extrait surrénal d'un lapin ♀, jaune, pesant 2.080 grammes : en A, injection d'extrait de la surrénale droite (dont le nerf sécréteur a été préalablement sectionné); en B, injection d'extrait de la surrénale gauche (à splanchnique intact).

15 h. 45. L'urine donne avec la liqueur de Fehling un précipité rouge.

17 h. 20. Même précipité rouge.

17 h. 25. L'animal est tué par hémorragie. On enlève les surrénales. La droite pèse 167 milligrammes, la gauche 190.

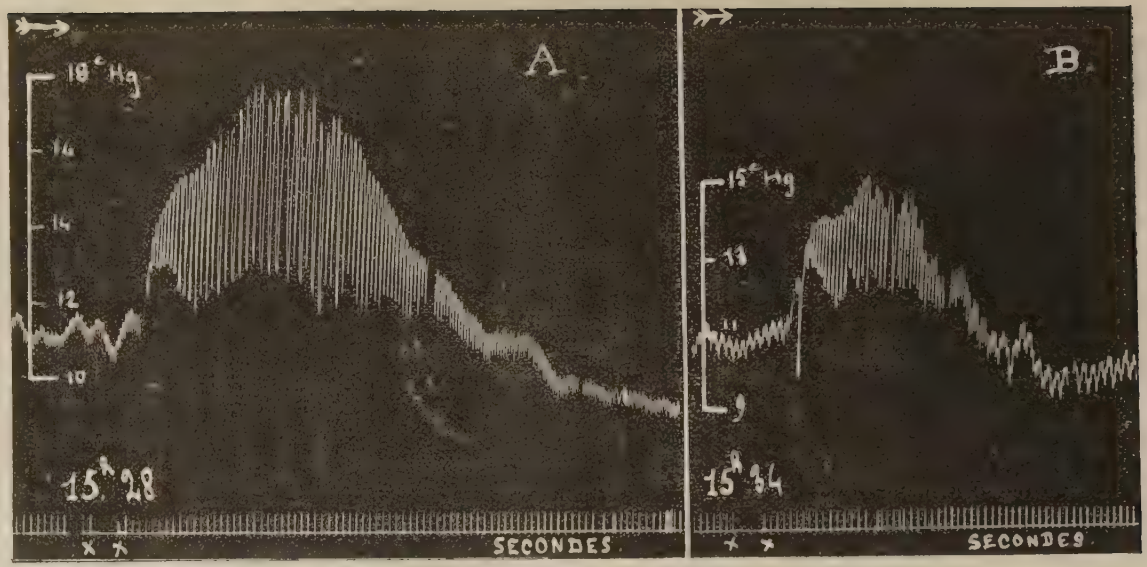


Fig. 3. — Valeur adrénalinique comparée, après piqûre diabétique, de deux glandes surrénales dont l'une a été préalablement énervée.

Lapin ♀, gris, pesant 1.770 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.

En + +, injection de 1 centigramme d'extrait surrénal d'un lapin ♀, roux, pesant 2.100 grammes : en A, injection d'extrait de la surrénale droite (dont le nerf sécréteur a été préalablement sectionné); en B, injection d'extrait de la surrénale gauche (à splanchnique intact).

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée e 13 février 1915 sur un lapin ♀, gris, pesant 1.770 grammes.

15 h. 39. Injection de 1 centigramme de la surrénale droite (énervée ; la pression artérielle s'élève de 11 à 18 cm, soit de 7 cm.

15 h. 45. Injection de 1 centigramme d'extrait de la surrénale gauche (innervée); la pression artérielle s'élève de 11 à 14 cm, soit de 3 cm.

L'extrait de la surrénale innervée élève la pression de 4 cm de moins que l'extrait de la surrénale énervée (fig. 3).

Expér. VIII. — 1° 6 février 1915. Lapin sujet, ♂, blanc, pesant 1.800 grammes.

11 heures. Le splanchnique droit est sectionné.

15 h. 55. Piqûre diabétique.

16 h. 20. L'urine donne avec la liqueur de Fehling un précipité jaune abondant.

16 h. 30. L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les deux surrénales. La droite pèse 110 milligrammes, la gauche 115.

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée le 10 février 1915 sur un lapin ♀, jaune, pesant 2.190 grammes.

17 h. 35. Injection de 1 centigramme d'extrait de la surrénale droite (énervée); la pression artérielle s'élève de 10 à 17 cm, 4, soit de 7 cm, 4.

17 h. 40. Injection de 1 centigramme d'extrait de la surrénale gauche (innervée); la pression artérielle s'élève de 9 à 14 cm, soit de 5 cm.

L'extrait de la glande innervée élève la pression de 2 cm, 4 de moins que l'extrait de la glande énervée.

Expér. IX. — 1° 16 février 1915. Lapin sujet, ♀, gris, pesant 1.970 grammes.

10 h. 40. Le grand splanchnique gauche est sectionné.

15 h. 10. Piqûre diabétique.

15 h. 50. L'urine donne avec la liqueur de Fehling un précipité jaune abondant.

L'animal est tué par hémorragie carotidienne. On enlève les deux surrénales. La droite et la gauche pèsent 70 milligrammes.

2° L'activité des extraits de ces deux glandes est éprouvée le 18 février 1915 sur un lapin ♀, gris, pesant 2.020 grammes.

16 h. 3. Injection de 1 centigramme d'extrait de la glande droite (innervée); la pression artérielle s'élève de 9 à 14 cm, soit de 5 cm.

16 h. 8. Injection de 1 centigramme d'extrait de la glande gauche (énervée); la pression artérielle s'élève de 9 à 17 cm, soit de 8 cm.

L'extrait de la surrénale innervée élève la pression artérielle de 3 cm de moins que l'extrait de la glande énervée.

4. Résultats. — Il résulte de tous ces faits que l'extrait de la glande protégée s'est toujours dans nos expériences montré plus actif que l'extrait de la glande témoin.

Dans les cas où la piqûre bulbaire n'a pas déterminé de glycosurie, l'activité de l'extrait provenant de la glande protégée a été quelquefois trouvée plus grande que celle de la glande témoin (voy. expér. III), mais dans une mesure beaucoup moindre que dans la série précédente d'expériences; dans beaucoup de ces cas d'ailleurs (six expériences, outre les deux relatées plus haut [voy. expér. IV$_4$ et V$_1$), l'action des deux extraits s'est montrée égale. C'est pour cette raison qu'il nous a semblé utile de faire la série d'expériences témoins consistant dans la section d'un splanchnique et la recherche de la valeur adrénalinique comparée des deux glandes, énervée et non énervée. Or, ces deux extraits ont été dans cinq cas sur six aussi actifs l'un que l'autre (voyez un exemple dans la fig. 1). Elliott a aussi constaté le même fait.

# CHAPITRE II

## L'adrénaline augmente-t-elle dans le sang à la suite de la piqûre diabetique?

D'après nos idées actuelles sur le fonctionnement des glandes endocrines, c'est dans le sang veineux des surrénales qu'il convient d'abord de chercher les variations de la sécrétion de ces organes dans différentes conditions physiologiques.

Sans doute, cette recherche est difficile: mais nous savons aujourd'hui qu'elle est loin d'être inabordable, même chez le lapin. Il n'en est pas moins vrai que l'on ne s'est pas jusqu'à présent préoccupé de suivre les variations de la teneur en adrénaline du sérum veineux surrénal après la piqûre diabétique. Avant nos recherches, c'est au sang de la circulation générale qu'on s'est adressé pour voir si l'on y trouve des traces plus ou moins nettes d'adrénaline consécutivement à cette opération.

### A. — *Recherches antérieures.*

*a*) Sang carotidien. — 1° Kahn (1909), le premier, recherche si, après la piqûre diabétique, on peut déceler de l'adrénaline dans le sang artériel. Dans ce but, il utilise la méthode de Meltzer-Ehrmann.

Dans ses trois expériences, il recueille du sang carotidien à différents moments après la piqûre: une heure trente (expér. II), deux heures (expér. II et expér. III), deux heures quarante-cinq (expér. III) et trois heures trente (expér. II). Immergés dans ces sérums, des yeux de grenouilles présentent la même largeur que d'autres yeux mis au contact des sérums recueillis avant la piqûre.

Aussi, Kahn conclut-il que la piqûre diabétique ne provoque pas d'hyperadrénalinémie.

2° Von Brücke et Negrin y Lopez (1911-1912). — La réaction d'Ehrmann n'est pas assez sensible pour nous renseigner sur la teneur en adrénaline du sérum sanguin normal. Les résultats négatifs de Kahn ne peuvent donc éliminer la possibilité, après la piqûre, d'une hyperadrénalinémie au cours de laquelle la concentration de l'adrénaline dans le sérum est encore au-dessous du seuil pour la réaction mydriatique.

Aussi, pour déceler l'adrénaline, von Brücke et Negrin y Lopez utilisent-ils la méthode de Læwen-Trendelenburg. Celle-ci est fondée sur le phénomène de Læwen : une solution d'adrénaline circulant à travers les vaisseaux d'une grenouille détermine la contraction de leur paroi, leur calibre diminue et l'écoulement par l'extrémité d'un segment vasculaire sectionné se ralentit.

Sur cette observation Trendelenburg a fondé sa méthode de dosage de l'adrénaline dans le sang : chez une grenouille décapitée, à moelle détruite, on enlève tous les organes, on lie les vaisseaux ; dans l'aorte abdominale, au niveau de la bifurcation des iliaques, on place une canule (canule d'arrivée) ; dans la veine abdominale, une seconde canule (canule de départ). On pratique ainsi une circulation artificielle dans un territoire vasculaire intact et l'on enregistre le nombre

de gouttes de liquide s'écoulant à la minute par la canule de la vessie abdominale.

Le nombre de gouttes écoulées est d'environ 30-40 par minute avec la solution de Ringer. Il diminue quand on y ajoute une solution d'adrénaline; et cette diminution est proportionnelle à la quantité d'adrénaline. Des courbes obtenues, on conclut au degré de concentration de la solution.

Ajoutons enfin que la préparation de grenouille est lavée avec le liquide de Ringer deux ou trois heures avant le début de l'expérience, et que les sérums sont injectés à la dose de 0 cm³, 5 en solution au cinquième.

Les sérums étaient obtenus de la manière suivante : aux lapins légèrement anesthésiés à l'éther, on puisait quelques centimètres cubes de sang dans la carotide. On s'assurait que l'urine de l'animal ne renfermait aucune substance réductrice (au moyen de la réaction de Trommer ou de Worm-Müller, d'après Pflüger). Le plancher du 4e ventricule était alors découvert et on le piquait à l'emplacement d'Eckhard. La seconde prise de sang provenait aussi de la carotide; elle était prélevée à différents moments après la piqûre, le plus souvent quand l'urine réduisait beaucoup. Les deux prises de sang étaient conservées à la glacière plusieurs heures ou même toute une nuit.

Avec cette technique, Negrin y Lopez examine le sérum de 13 lapins.

Dans neuf cas, on ne peut déceler une différence entre les effets des sérums recueillis avant et après la piqûre.

Dans trois cas, le sérum obtenu avant la piqûre manifeste une action vaso-constrictive plus forte.

Une seule fois, le sérum obtenu après la piqûre fut plus actif, mais, ajoute Negrin y Lopez, elle était à peine marquée.

3° De même que von Brücke et Negrin y Lopez, Kahn (1912,

1er mémoire) compare, avec la méthode de Löwen-Trendelenburg, l'activité vaso-constrictive d'un sérum carotidien avec le sérum de la même artère recueilli une heure quarante après la piqûre, et il n'y a pas de différence.

4° Enfin, Borberg (1912, p. 400) ne peut aussi, à l'aide de la méthode de Meltzer-Ehrmann, déceler la présence d'adrénaline dans le sang artériel carotidien après la piqûre diabétique.

b) Sang veineux général. — 1° Waterman et Smit (1908) recherchent la présence d'adrénaline dans le sang veineux général. Ils utilisent la méthode de Meltzer-Ehrmann.

Leurs expériences ont été exécutées sur des lapins.

A ces animaux, ils piquent le bulbe, puis, de temps en temps, avec la sonde de Nélaton, ils cathétérisent la vessie. Quand l'urine réduit la liqueur de Fehling, ils ponctionnent la veine de l'oreille et recueillent 10 centimètres cubes de sang. Un œil de grenouille est immergé dans le sérum non dilué.

Waterman et Smit relatent deux protocoles d'expériences.

Expér. I. — Lapin ♂, vigoureux.

3 h. 15 Piqûre diabétique. L'animal salive légèrement.

4 h. 15. Peu de glucose dans l'urine.

4 h. 45. Glucose en grande quantité.

5 h. Prise de sang.

Le lendemain, épreuve d'Ehrmann : au contact du sérum non dilué, la pupille se dilate distinctement au bout de vingt à trente minutes. Avec le sérum dilué deux fois, la pupille ne se modifie pas. A noter qu'auparavant l'œil de grenouille avait été placé dans l'obscurité.

Expér. II. — Lapin ♂.

2 h. 30. Piqûre diabétique. L'animal présente des mouvements d'enroulement vers la droite. Polypnée.

3 h. 50. L'urine renferme du sucre.

4 heures. Prise de sang dans la veine de l'oreille.

Réaction d'Ehrmann avec sérum non dilué; quarante-cinq minutes après, mydriase nette, pourtant non maximale.

Ainsi, le sérum du sang veineux de l'oreille, recueilli à la suite de la piqûre diabétique, une heure quarante-cinq (exp. I) et une heure trente (exp. II) après, agit sur la pupille de l'œil énucléé de la grenouille. La mydriase produite se manifeste au bout de vingt à trente minutes (exp. I), de quarante-cinq minutes (exp. II).

Comme cette mydriase n'apparaît pas au contact du sérum du sang veineux général d'un animal non piqué, Waterman et Smit concluent que la piqûre diabétique provoque de l'hyperadrénalinémie.

2° Dans une autre série d'expériences entreprises pour répondre aux critiques de Kahn, Waterman (1911) a retrouvé les résultats de ses précédentes recherches.

Expér. I. — 19 juin 1911. Lapin ♂. 1.600 grammes. Piqûre diabétique le soir, à 9 h. 5.

9 h. 35. Prise du sang des veines de l'oreille (15 cm³). Détermination du sucre du sang : 0gr,332 °/₀ de sucre.

20 juin, matin, 9 h. 10. Réaction pupillaire d'Ehrmann ; les figures 1, 2, 3 montrent trois paires d'yeux de grenouilles (encore à l'intérieur de l'orbite).

9 h. 54. Forte mydriase, c'est-à-dire après 44 minutes.

De plus, une très frappante protrusion du bulbe est visible.

Les deux tableaux suivants indiquent, mesurées au compas d'épaisseur d'après les figures de Waterman, les dimensions des pupilles sur lesquelles l'expérience a été faite.

| | TÉMOIN | | SUJET | |
|---|---|---|---|---|
| N° 1. . . . . | 1cm | 4mm | 1cm5 | 7mm |
| N° 2. . . . . | 7mm | 4mm | 9mm | 4mm5 |
| N° 3. . . . . | 6mm | 1mm5 | 9mm | 4mm5 |

Expér. II. — 19 juin. Lapin, 1.800 grammes, ♂. 9 h. 15, piqûre.
9 h. 45. Prise de sang dans l'oreille, 17 cm³.
Sucre du sang : 0gr307 %.
20 juin, matin. Réaction pupillaire et protrusion du bulbe très nette après 55 minutes.

| | TÉMOIN | | SUJET | |
|---|---|---|---|---|
| N° 1 . . . . . | 4mm | 2mm | 6mm5 | 3mm |
| N° 2 . . . . . | 4mm | 1mm | 5mm | 2mm |

3° De même que von Brücke et Negrin y Lopez, Kahn ne peut, à l'aide de la méthode de Lewen-Trendelenburg, déceler une différence dans la teneur en adrénaline de sérum.

Il suit la même technique Dans l'expérience I, il compare le sérum du sang de la veine de l'oreille avec le sérum du sang jugulaire recueilli quarante-cinq minutes après la piqûre, la glycosurie étant intense. Le sang veineux, dans ce cas, montre, après la piqûre diabétique, une augmentation de l'activité vaso-constrictive.

4° Dans son dernier mémoire, Kahn (1912, p. 396) qui, antérieurement, n'avait pas réussi l'expérience de Waterman et Smit, se demande si ses résultats négatifs ne tiennent pas à l'origine de l'animal sur lequel il expérimentait.

Il reprend donc ses essais comparativement sur des grenouilles de Hollande et de Bohême.

Il rapporte deux expériences. Il prélève le sang de la jugulaire, une demi-heure dans l'une, une heure dans l'autre. La réaction de Meltzer-Ehrmann est aussi négative sur des grenouilles de Hollande que sur celles de Bohême.

5° Enfin, Borberg (1912) recherche aussi avec la méthode de Meltzer-Ehrmann la présence d'adrénaline dans le sang de la veine de l'oreille et il ne peut la déceler après la piqûre diabétique.

B. — ***Recherches personnelles*** (*sang veineux surrénal*).

1. Principe des expériences. — Jusqu'à maintenant, on a donc recherché si, à la suite de la piqûre, l'adrénaline pouvait être décelée dans le sang général, artériel (carotide) ou veineux (jugulaire, auriculaire). Watermann et Smit exceptés, on n'a pas, même avec la méthode si sensible de Lewen-Trendelenburg, trouvé de l'adrénaline dans ces différents sangs.

La valeur adrénalinique des extraits surrénaux étant modifiée à la suite de la piqûre diabétique, nous nous sommes demandés si, à sa source, l'adrénaline n'était pas sécrétée en excès, dans cette condition.

En effet, « le produit de sécrétion d'une glande endocrine se trouve dans le sang veineux efférent de cette glande (ou dans la lymphe qui provient de l'organe). L'important est qu'il y passe en quantité suffisante pour y être décelé, soit chimiquement, soit physiologiquement, ou que nos procédés d'analyse chimique et expérimentale soient assez délicats pour permettre et la reconnaissance et même le dosage de quantités minimes : dès lors, on peut suivre ses variations sous des influences diverses et, par suite, déterminer les conditions d'activité de la glande.

« Une telle étude est possible, on le sait, pour les glandes surrénales, puisque l'on a appris à recueillir le sang de ces organes et que le sang contient en quantité parfaitement mesurable le principe actif, l'adrénaline[1]. »

1. E. Gley et Alf. Quinquaud. Contribution à l'étude des interrelations humorales. Action de l'extrait thyroïdien et en général des extraits d'organes sur la sécrétion surrénale. *Archives internationales de Physiologie.* Liége-Paris, 1914, XIV, 155.

2. Technique. — Nos expériences ont été exécutées sur le lapin.

Chacune d'elles exige deux animaux.

1° Sur le premier, lapin sujet, on pique le bulbe et l'on recueille le sang surrénal.

2° Au second, lapin réactif, on injecte le sang provenant du premier.

a) *Lapin sujet* (piqûre du bulbe et drainage de la veine surrénale gauche).

α. Piqûre du bulbe (voir p. 15).

β. Drainage de la veine surrénale gauche : dès que l'urine réduit la liqueur de Fehling, l'animal est attaché sur un appareil de contention, recouvert d'un tapis chauffant électrique.

La paroi abdominale antérieure est incisée sur la ligne médiane, de l'appendice xiphoïde au pubis.

Les intestins font aussitôt hernie ; ils sont rapidement attirés à droite, hors de l'abdomen, déposés sur des compresses chaudes et recouverts d'ouate.

L'estomac est maintenu contre le diaphragme à l'aide d'une compresse chaude.

Le rein est récliné dans la lèvre gauche de la paroi abdominale incisée.

La région surrénale gauche apparaît alors très nette. La première veine lombaire est liée près de la surrénale. L'artère et la veine rénale gauches sont liées tout près du rein, la veine cave inférieure et l'aorte, à 1 centimètre de l'embouchure de la veine rénale gauche.

Au-dessus de ce dernier point, un fil est passé au-dessous de la veine cave (fil cave supérieur).

On s'assure qu'aucune veine ne vient se jeter dans ce segment. Parfois, une veine de la paroi débouche derrière le confluent réno-cave. On la lie.

A ce moment, on injecte dans la veine marginale de l'oreille une solution d'extrait de têtes de sangsues (hirudine Sachsse), à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme d'animal.

Cinq minutes après, on lie le fil cave supérieur et, dans le bout rénal de ce segment veineux réno-surréno-cave, on introduit une longue canule de verre préalablement stérilisée.

Le sang est recueilli dans un tube à essais stérilisé.

b) *Lapin réactif.* — L'activité de cet échantillon de sang surrénal est éprouvée sur le lapin réactif.

L'artère carotide gauche est reliée à un manomètre de Ludwig-Baltzar.

Le sang est injecté dans la veine jugulaire du même côté, et à la dose de 0 cc, 5 à 1 cm³ 5 par kilogramme d'animal.

3. Protocoles. — Nous avons groupé nos expériences en deux séries : dans la première, nous avons recueilli du sang veineux surrénal sur des lapins n'ayant subi aucun traumatisme bulbaire; dans la seconde, nous avons recueilli du sang veineux surrénal sur des lapins dont on a piqué le plancher du 4ᵉ ventricule au lieu d'élection et dont les urines ont réduit la liqueur de Fehling.

### 1re Série : Sang veineux surrénal normal.

Expér. X. — 27 février 1915.

1° *Lapin sujet*, ♂, gris, 2.220 grammes.

14. h. 55. Injection d'extrait de têtes de sangsues.

15 h. 5. Prise de sang veineux surrénal. Il s'écoule quatre gouttes par minute.

2° *Lapin réactif*, ♂, gris, 1.980 grammes.

15 h. 30. Injection dans la veine jugulaire de 2 cm³ 5 (quantité totale) du sang surrénal précédent.

La pression artérielle monte de 10 à 12, soit 2 centimètres de mercure (voy. fig. 4).

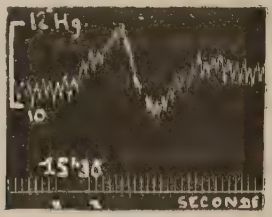


Fig. 4. — Action du sang veineux surrénal normal.

Lapin ♂, gris, 1.980 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.
En + +, injection de 2 cm³ 5 (quantité totale) du sang surrénal recueilli sur un lapin ♂, gris, 2.220 grammes.

Expér. XI. — 24 février 1915.
1° *Lapin sujet*, ♀, gris, 3.980 grammes, en état de gestation.

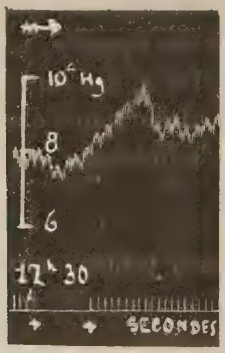


Fig. 5. — Action sur la pression artérielle du sang veineux surrénal d'une lapine en gestation.

Lapin ♂, blanc gris, 2.000 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.
En + +, injection de 3 cm³ (quantité totale) du sang surrénal recueilli sur une lapine de 3.980 grammes, en état de gestation.

16 h. 40. Injection d'extrait de têtes de sangsues.

16 h. 50. Prise de sang veineux surrénal. Il s'écoule quatre à cinq gouttes par minute.

2° *Lapin réactif*, ♂, blanc gris, 2.000 grammes.

17 h. 30. Injection de 3 cm³ du sang surrénal précédent.

La pression artérielle s'élève de 8 à 10, soit de 2 centimètres de mercure (voy. fig. 5).

2e Série : **Sang veineux surrénal après piqûre diabétique.**

Expér. XII. — 6 juillet 1914.

1° *Lapin sujet*, ♀, 1.760 grammes.

14 h. 50. Piqûre.

15 h. 25. L'urine donne avec la liqueur de Fehling bouillante un précipité rouge.

16 heures. Injection d'extrait de têtes de sangsues.

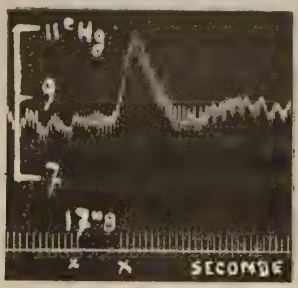


Fig. 6. — Action du sang veineux surrénal après piqûre diabétique.

Lapin ♀, 1.880 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.
En ++, injection de 2 cm³ (quantité totale) du sang surrénal recueilli sur un lapin ♀, 1.760 grammes, une heure et demie après la piqûre diabétique.

16 h. 20. Prise de sang surrénal. Il s'écoule quatre à cinq gouttes par minute.

2° *Lapin réactif*, ♀, 1.880 grammes.

17 h. 8. Injection dans la veine marginale de l'oreille de 2 cm³ (quantité totale) du sang surrénal précédent.

La pression artérielle s'élève de 8 à 11, soit de 3 centimètres de mercure (voy. fig. 6).

Expér. XIII. — 21 décembre 1914.

1° *Lapin sujet*, ♀, gris, 2.470 grammes.

14 h. 10. Piqûre.

15 h. 25. Urine claire qui donne avec la liqueur de Fehling un précipité rouge.

16 h. 5. Injection d'extrait de têtes de sangsues.

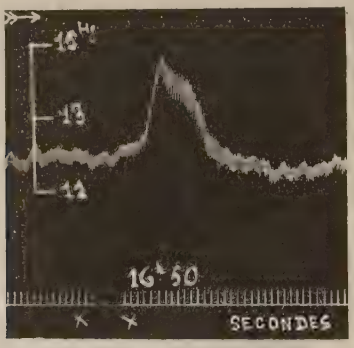


Fig. 7. — Action du sang veineux surrénal après la piqûre diabétique.

Lapin ♀, gris, 2.050 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.

En + +, injection de 3 cm³ (quantité totale) du sang surrénal recueilli sur un lapin ♀, gris, 2.470 grammes, deux heures après la piqûre diabétique.

16 h. 15. Prise de sang surrénal. Il s'écoule quatre gouttes par minute.

2° *Lapin réactif*, ♀, gris, 2.050 grammes.

16 h. 50. Injection dans la veine jugulaire de 3 cm³ (quantité totale) du sang veineux surrénal précédent.

La pression artérielle s'élève de 12 à 15, soit donc de 3 centimètres de mercure (voy. fig. 7).

Expér. XIV. — 24 décembre 1914.

1° *Lapin sujet*, ♀, gris, 2.040 grammes, en état de gestation.

13 h. 40. Piqûre

14 h. 20. Urine claire qui donne avec la liqueur de Fehling un précipité jaune.

14 h. 40. Injection d'extrait de têtes de sangsues.

14 h. 50. Prise de sang surrénal. Il s'écoule quatre à six gouttes par minute.

2° *Lapin réactif*, ♂, roux, 1.800 grammes.

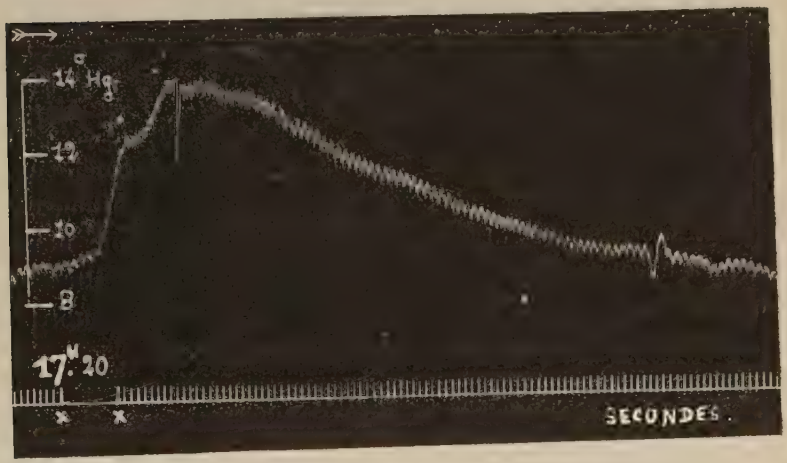


Fig. 8. — Action du sang veineux surrénal recueilli sur une lapine pleine après piqûre diabétique.

Lapin ♂, roux, 1.800 grammes. Pression dans le bout central de l'artère carotide gauche.

En ++, injection de 2 cm³ 7 (quantité totale) du sang surrénal recueilli sur un lapin ♀, 2.040 grammes (en état de gestation), une heure après la piqûre diabétique.

15 h. 20. Injection dans la veine jugulaire gauche de 2 cm³ 7 du sang surrénal précédent.

La pression artérielle s'élève de 9 à 14 centimètres de mercure, soit de 5 centimètres (voy. fig. 8).

4. Résultats. — Ces expériences nous paraissent montrer d'abord que l'action de 2 cm³ 5 à 3 cm³ de sang veineux surrénal normal détermine toujours sur des lapins de 2 kilo-

grammes environ la même élévation de pression artérielle. C'est là un résultat dont nous avons donné plus haut deux exemples (voy. fig. 4), mais que nous avons constaté dans d'autres expériences effectuées au laboratoire de M. Gley.

D'autre part, des quantités à peu près égales de ce même sang veineux recueilli après la piqûre diabétique amènent une augmentation supérieure de la pression artérielle (voy. fig. 6, 7 et 8).

Quant à la figure 8, correspondant à l'expérience XIV, nous devons insister sur ce fait que le sang qui a eu cette remarquable action hypertensive provenait d'une femelle en état de gestation. On peut se demander si cette condition ne détermine pas une suractivité capsulaire; aussi avons-nous tenu à éprouver la valeur d'un sang surrénal recueilli sur une lapine dans le même état, mais n'ayant pas subi la piqûre diabétique; on a pu voir sur le tracé p. 34, l'effet de cet échantillon de sang.

# CHAPITRE III

## La glycosurie consécutive à la piqûre bulbaire existe-t-elle encore quand il ne peut y avoir sécrétion exagérée d'adrénaline?

La piqûre diabétique provoque donc une « chasse » d'adrénaline dans le sang de la veine surrénale. Quelle est la valeur de ce phénomène? Est-il un facteur nécessaire, causal, de la glycosurie? ou n'est-ce là, au contraire, qu'une simple concomitance?

Pour répondre à cette question, il nous faut empêcher la piqûre d'augmenter la quantité d'adrénaline normalement déversée dans le sang, tout en conservant intacts les filets des splanchniques allant au foie. Nous verrons alors si dans cette condition, à la suite de la piqûre, le glucose apparaît encore dans l'urine.

### A. — *Recherches antérieures* (*extirpation des surrénales*).

Jusqu'ici, un seul procédé a été employé, l'extirpation des surrénales. La première expérience de ce genre est due à André Mayer. Landau, Kahn, Borberg la répètent et confirment ses résultats.

1° André Mayer (1906). — A. Mayer opère sur deux séries de lapins.

I. — A une première série — témoins — écrit-il, « j'ai fait une large laparotomie. J'ai laissé les intestins hors de la cavité abdominale pendant cinq minutes; parfois même, j'ai déchiré le tissu cellulaire dans la région rénale; puis j'ai vidé la vessie, posé une ligature sur l'urètre, remis les intestins en place et suturé la paroi. J'ai fait alors la piqûre de Claude Bernard. Dans ces conditions, j'ai obtenu une glycosurie absolument nette (réduction de la liqueur de Fehling, présence de glucose décelable par les osazones), six fois sur dix expériences. »

II. — « A une autre série de lapins, j'ai enlevé les capsules surrénales. La glande gauche est facile à énucléer; je l'excisais après avoir lié les vaisseaux. La droite est, on le sait, intimement accolée à la veine cave. Je la détachais aussi complètement que possible, puis je pédiculisais la paroi de la veine, liais le pédicule, et excisais la capsule. Je me suis assuré que cette pédiculisation — d'ailleurs peu marquée — n'interrompt pas le cours du sang dans la veine cave. Je suturais alors la paroi abdominale, et, après avoir vidé la vessie et lié l'urètre, je faisais la piqûre. Dans ces conditions, j'ai opéré vingt-cinq lapins. Aucun d'eux n'a présenté de glycosurie, dans les huit heures suivant l'opération ».

Aussi André Mayer conclut-il : « Après l'ablation des capsules surrénales, la piqûre de Claude Bernard ne provoque pas la glycosurie. »

2° Landau (1907). — A cinq lapins, Landau enlève les surrénales en deux temps. Plusieurs mois après, il pique le bulbe. L'urine de ces animaux n'a jamais présenté la moindre trace de glucose.

3° Kahn (1909). — De même que Landau, Kahn extirpe les surrénales en deux temps et pratique la piqûre. Dans les deux expériences qu'il relate, il n'y eut pas de glycosurie.

4° Borberg (1913) obtient le même résultat négatif. Au cours de son étude sur la chromaffinité de la médullo-surrénale, il écrit : « A un seul lapin, j'ai enlevé les capsules surrénales, puis j'ai pratiqué la piqûre diabétique. Les urines de l'animal n'ont pas renfermé de sucre. »

En résumé, chez un lapin auquel on a enlevé les surrénales en un temps (A. Mayer, Borberg) ou en deux temps (Landau, Kahn), la piqûre diabétique est inefficace.

B. ***Recherches personnelles*** (*section des nerfs splanchniques droits et ligature de la veine surrénale gauche*).

1. Principe. — Il nous a semblé plus physiologique de lier les veines surrénales que de pratiquer l'extirpation de la glande. Celle-ci constitue d'ailleurs un traumatisme grave, surtout quand elle est pratiquée par la voie abdominale.

Mais, chez le lapin, on ne peut lier la veine capsulaire droite, la glande faisant en quelque sorte corps avec la paroi de la veine cave.

Voici l'expérience que nous avons effectuée : nous sectionnons les nerfs splanchniques droits et nous lions la veine surrénale gauche. De cette façon, la surrénale droite — à splanchniques sectionnés — échappe à l'influence de la piqûre bulbaire. D'autre part, la surrénale gauche, à splanchniques intacts et à veine surrénale liée, reçoit bien l'excitation nerveuse, mais ne peut déverser dans le sang sa sécrétion exagérée.

2. Technique. — L'expérience comprend deux temps, effectués à quelques heures d'intervalle :

*a*) Section des splanchniques droits abordés par voie lombaire;

*b*) Ligature de la veine surrénale gauche, abordée également par voie lombaire. Deux heures après, piqûre diabétique.

3. Protocoles. — Dans trois cas, les urines des animaux ont présenté de faibles quantités de glucose. Ce sont les seuls que nous mentionnerons.

Expér. XV. — 24 février 1915. Lapin ♀, gris, 2.050 grammes.
10 h. 30. Splanchnique droit sectionné.
14 h. 40. Veine surrénale gauche liée.
15 h. 40. Piqûre.
17 h. 30. L'urine donne avec la liqueur de Fehling un précipité vert d'hydrate cuivreux colloïdal. Le lendemain, un précipité jaune s'est rassemblé au fond du tube.

Expér. XVI. — 25 février 1915. Lapin ♀, gris blanc, 2.050 grammes.
10 h. 30. Splanchnique droit sectionné.
14 heures. Veine surrénale gauche liée.
16 heures. Piqûre.
19 heures. Trois gouttes d'urine (le reste a été perdu) sont ajoutées à la liqueur de Fehling bouillante. Le lendemain, précipité jaune rassemblé au fond du tube.

Expér. XVII. — 26 février 1915. Lapin ♀, blanc, 1.835 grammes.
10 h. 05. Splanchnique droit sectionné.
15 heures. Veine surrénale gauche liée.
16 h. 40. Piqûre.
19 heures. L'urine donne avec la liqueur de Fehling un précipité vert d'hydrate cuivreux colloïdal. Le lendemain, précipité jaune rassemblé au fond du tube.

4. Résultats. — La valeur de ces trois expériences positives

n'est pas douteuse. Les expériences négatives consécutivement à l'extirpation des surrénales ne peuvent avoir la même signification, parce que d'abord il est rare que l'on soit toujours sûr de l'effet positif de la piqûre bulbaire sur un animal quelconque, et aussi parce que l'ablation des surrénales par la voie abdominale entraîne des complications, d'ordre opératoire, qui ne sont sans doute pas sans influence sur les échanges. La conception et la réalisation de nos recherches échappent, croyons-nous, à ces causes d'erreur, et il suffit que nos expériences aient eu, dans certains cas, un résultat positif, pour que l'importance de ce résultat soit évidente.

Ces résultats sur lesquels nous attirons l'attention sont encore plus significatifs, si on les rapproche de ceux que Wertheimer et Battez ont obtenu dans quelques-unes de leurs expériences sur d'autres animaux que le lapin, sur le chat et sur le chien. En effet, ces auteurs ont vu, assez souvent, la piqûre du bulbe suivie de glycosurie après l'ablation des surrénales, chez le chat (14 fois sur 43) et chez le chien (9 fois sur 35).

Une dernière question reste à examiner. Peut-on, de ces expériences et de celles exposées précédemment sur la valeur adrénalinique du sang veineux surrénal après piqûre diabétique, conclure définitivement au rôle de l'adrénaline dans la production de la glycosurie d'origine bulbaire?

Ce rôle, en tout cas, ne paraît pas être essentiel ou plus exactement causal, puisque l'on observe cette glycosurie, nous venons de le voir, sur des animaux sur lesquels il semble que ne puisse plus se produire de sécrétion exagérée d'adrénaline. Entre ce résultat et celui de l'augmentation d'adrénaline dans le sang veineux surrénal après la piqûre diabétique, il n'y a pas contradiction, comme on pourrait le croire à première vue. Cette augmentation peut, en effet,

n'être pas suffisante pour déterminer la glycosurie. D'autre part, c'est ici le lieu de rappeler que Kahn, von Brücke et Negrin y Lopez, Borberg n'ont pu constater dans le sang carotidien la présence d'adrénaline après la piqûre diabétique. Considérons, au contraire, un autre produit de sécrétion interne qui se détruit aisément dans le sang artériel comme l'adrénaline, mais qui, néanmoins, joue son rôle après avoir passé dans la circulation générale, je veux parler de la sécrétine. Or, la présence de la sécrétine a bien été montrée dans le sang général. On voit qu'il en est autrement de l'adrénaline.

# CONCLUSIONS

1° La valeur adrénalinique de l'extrait d'une glande surrénale à nerf sécréteur intact (nerf grand splanchnique) est moindre, après la piqûre diabétique, que celle de l'autre glande dont le nerf sécréteur a été préalablement sectionné.

2° La piqûre diabétique augmente le pouvoir vaso-constricteur du sang veineux surrénal. Il est donc admissible que, dans cette condition, la sécrétion d'adrénaline est augmentée.

3° Cependant, la section du nerf grand splanchnique droit et la ligature de la veine surrénale gauche n'empêchent pas, dans tous les cas et d'une façon absolue, la glycosurie consécutive à la piqûre du plancher du quatrième ventricule.

Vu par le président de la thèse :

CH. RICHET.

Vu :

*Le Doyen* : L. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,

*Le vice-recteur de l'Académie de Paris*,

L. LIARD.

# BIBLIOGRAPHIE[1]


1902. Blum (f.) [Frankfurt a. M.]. — Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, LXXXX, 617-629 (voy. 627-628).

1906. Mayer (André) [Labor. François-Franck, Collège de France, Paris]. — Sur le mode d'action de la piqûre diabétique. Rôle des capsules surrénales.

*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, Paris, 30 juin, LVIII, 1123-1124.

1907. Landau (e. g.) [Inst. patholog. Yuryev]. — Materiali dlya mikroskopicheskoi anatomii, fiziologii i pathologii nadpochechnikov; eksperimentalnoye izsliedovaniye (Contribution à l'anatomie microscopique, à la physiologie et à la pathologie des surrénales; recherches expérimentales).

*Thèse méd.* in-8°. Yuryev, Bergmann, 209 p., 4 pl., 4 fig.

1908. Waterman (n.) et Smit (h. j.) [Reichsseruminstitut, Rotterdam]. — Nebenniere und Sympathicus.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXXIV, 198-214, 2 Textfig.

1909. Kahn (r. h.) [Physiol. Inst. Deutsch. Univ. Prag]. — Zur Frage nach der inneren Sekretion des Chromaffinen-Gewebes.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXXVIII, 519-554, 8 Textfig. Taf. XX.

1910. Wertheimer (e.) et Battez (g.) [Inst. Physiol. Lille]. — Sur les nerfs glyco-sécréteurs.

*Archives internationales de Physiologie*. Liége-Paris, IX, 363-392 (voy. 391-392).


1. J'ai lu le texte même des mémoires cités.

1911. Brücke (E. Th. von) [Physiol. Inst. Leipzig]. — Zur Kenntnis der Piqûre-Glykosurie.

*Münchener medizinische Wochenschrift*, München, 27 juin, n° 26, LVIII, 1389-1390.

— Kahn (R. H.) [Physiol. Inst. Deutsch. Univ. Prag]. — Zuckerstich und Nebennieren.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXL, 209-255, 24 Textfig. Taf. III.

— Waterman (N.) [Rotterdam]. — Nebenniere und Zuckerstich.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXLII, 104-108, Taf. I.

1912. Borberg (N. C.) [Inst. für allgem. Pathologie, Kopenhagen]. — Das adrenalin und der Nachweis desselben.

*Skandinavisches Archiv für Physiologie*; Leipzig, XXVII, 341 420 (voy. 400).

— Kahn (R. H.) [Physiol. Inst. Deutsch. Univ. Prag]. — Zur Frage nach der Adrenalinämie nach dem Zuckerstich

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXLIV, 251-271, 13 Textfig.

— Kahn (R. H.) [Physiol. Inst. Deutsch Univ. Prag). — Weitere Untersuchungen zur Adrenalinämiefrage.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXLIV, 396-410, 8 Textfig.

— Negrin y Lopez (Juan) [Physiol. Inst. Leipzig]. — Zur Frage nach der Genese der Piqûre-Glykosurie.

*Archiv für die gesammte Physiologie*, Bonn, CXLV, 311-327, Taf. IV.

1913. Borberg (N. C.) [Inst. für allgem. Pathologie, Kopenhagen]. — Das Chromaffine-Gewebe. Nebennieren-untersuchungen. II.

*Skandinavisches Archiv für Physiologie*, Leipzig, XXVIII, 81-163 (voy. 131-135).

1914. Wertheimer (E.) et Battez (G.) [Inst. Physiol. Lille]. — Ablation des capsules surrénales et piqûre du 4e ventricule chez le chat et chez le chien.

*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, Paris, 4 avril, LXXVII, 617-619.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 19663.